



«Chaque fois que j'arrête de faire du sport, je tombe malade!» entend-on parfois de la bouche de pratiquants. Pendant longtemps, cette relation de cause à effet est restée mystérieuse. Aujourd'hui, on comprend mieux les liens qui unissent exercice et immunité. Notamment le rôle fondamental de protéines au nom rigolo: les récepteurs Toll-like.

Un sport de malade



Lors du dernier Tour de France, le cycliste belge Jurgen Van den Broeck a développé une infection aux mycoplasmes. Signe d'une immunité basse.

C'est prouvé scientifiquement: parmi ses nombreux bienfaits, l'activité physique permet de réduire le nombre d'épisodes infectieux. En faisant du sport, on renforce son système immunitaire, ce qui permet de mieux faire face aux agressions parasitaires, bactériennes et virales. Dans les études épidémiologiques, on observe par exemple que les sportifs font plutôt moins de rhumes que les sédentaires. Notez qu'il existe une dose optimale au-delà de laquelle la relation s'inverse. Ceux qui s'entraînent le plus intensément sont aussi plus fragiles. Au top de leur forme, les athlètes de haut niveau chopent souvent le moindre microbe qui passe. La relation entre adaptation immunitaire et activité physique dépend donc de l'intensité, de la durée et du type d'exercice pratiqué. Et ce n'est pas tout! Il faut aussi tenir compte de facteurs tels que la température ambiante, l'alimentation, les éventuelles phases d'hypoglycémie ou de déshydratation ou encore le statut hormonal, lui-même tributaire de l'âge et du sexe (1). Tout cela forme un ensemble extrêmement

complexe et mystérieux sous bien des aspects. Récemment, la science a toutefois accompli un grand pas en avant en mettant en évidence le rôle essentiel des récepteurs Toll-like dans la régulation de l'immunité en réponse à une activité physique. Ces récepteurs Toll-like désignent une grande famille de protéines chargées de protéger la cellule contre les agressions (lire encadré). On connaît leur existence depuis une trentaine d'années. On les savait capables de

reconnaître les microbes et d'initier une cascade de réactions menant à la production de cytokines pour s'en débarrasser. Mais leur rôle précis dans le cadre d'un exercice physique n'a été mis en lumière que très récemment. Et il s'avère primordial!

DAS IST TOLL!

La découverte des récepteurs Toll-like remonte à l'année 1985 lorsque la chercheuse Christiane Nüsslein-Volhard de l'Institut Max Planck à Tübingen découvre qu'une mutation dans le gène codant pour la protéine qu'elle étudie engendre un développement anormal de la portion ventrale des larves de mouches. L'histoire raconte qu'en voyant ces larves malformées, elle aurait dit: «Das ist toll!» Ce que l'on peut traduire par: «Ca, c'est génial!» Comme ils ont le sens de l'humour à Tübingen, ils choisirent de baptiser le responsable de la mutation du nom de «Toll». Quant à Christiane Nüsslein-Volhard, elle reçut le prix Nobel de médecine pour cette découverte en 1995. Une décennie plus tard, un groupe de scientifiques du laboratoire de Jules Hoffman à Strasbourg observe que cette protéine Toll ne contrôle pas seulement le développement dorso-ventral des larves de mouche mais joue également un rôle dans son immunité. Sans elle, les insectes ne survivent pas à une simple infection fongique. Là encore, cette découverte leur vaudra de recevoir le prix Nobel de médecine en 2011 et ouvrira dès lors de nouveaux champs de recherche. Quelques mois plus tard, deux chercheurs de la célèbre Université de Yale identifiaient des homologues de la protéine Toll chez le mammifère qu'ils désignent évidemment par l'expression «Toll-like» («comme les Toll» en français) vu leur forte ressemblance avec la protéine Toll découverte chez l'insecte. On retrouve ces récepteurs Toll-like essentiellement au niveau des cellules adipeuses, hépatiques, musculaires et surtout sanguines: monocytes, macrophages, dendritiques (*). Restait alors à identifier les molécules capables d'activer ces récepteurs, ce qui fut rapidement fait. A la fin des années 90, on avait déjà découvert le premier ligand pour le récepteur Toll-like 4. Il s'agissait du lipopolysaccharide, qui n'est ni plus ni moins qu'une endotoxine provenant des bactéries gramme-négatives. A ce jour, on a recensé, chez l'humain, onze récepteurs Toll-like qui jouent chacun un rôle dans la détection et la reconnaissance des agents pathogènes et dans leur destruction. Tous ensemble, ils forment une clé de voûte pour comprendre les modes de défenses immunitaires. Ca, c'est génial!

(*) Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. Exerc Immunol Rev. 2006;12: 34-53.





Le sport détourne le virus.
Ici, le gardien de but allemand,
Manuel Neuer

Le meilleur des anti-inflammatoires

A ce jour, les chercheurs ont mis en évidence onze types différents de récepteurs Toll-like. Tous réagissent à la présence d'agents pathogènes mais certains réagissent également à d'autres facteurs. Ainsi, le récepteur Toll-like 4 est sensible à la présence de molécules issues de l'alimentation, notamment les graisses saturées. Il peut alors déclencher une réaction inflammatoire de manière similaire à ce qu'il ferait pour une attaque microbienne. Ce phénomène se produit régulièrement chez les personnes obèses ou en marge d'affections comme le diabète (2). Evidemment, on se dit qu'en bloquant ce cycle de réactions, on pourrait efficacement réduire l'inflammation et freiner du même coup les processus d'athérosclérose qui accompagnent souvent le surpoids. Plusieurs laboratoires de recherche rêvent de mettre au point la molécule capable de réaliser cette prouesse. Pour le moment, certaines expériences donnent des résultats intéressants. Mais seulement sur des souris. Et il n'existe pas (encore) de médicament susceptible de bloquer le récepteur Toll-like 4 chez l'être humain. En fait, si! Il y a l'activité physique! Plusieurs expériences attestent que le sport suffit à réfréner l'activité du récepteur Toll-

like 4. Comment? D'abord parce que l'exercice est un grand consommateur des graisses qui circulent dans le sang. Plus précisément, on parle des acides gras saturés et des lipoprotéines oxydées (de faible densité). Leur oxydation explique qu'elles soient moins présentes au contact des récepteurs et, par voie de conséquence, la réaction s'amenuise. Premier mode d'action. L'activité physique agit aussi sur l'expression-même du récepteur Toll-like 4. Cette observation faite d'abord sur la souris s'est vérifiée chez les humains (3, 4). Il apparaît d'ailleurs que cela ne dépende pas du type d'exercice pratiqué. On a enregistré des résultats probants après un exercice isolé d'une heure et demie sur vélo fixe et à l'issue d'un entraînement de plusieurs semaines de musculation: deux modalités

de remise en forme radicalement différentes, s'il en est! Les expériences animales sont elles aussi très parlantes. Dans l'une d'elles, on commençait par nourrir des rats avec un régime riche en graisses, ce qui provoquait une augmentation drastique de l'expression et de l'activation du récepteur Toll-like 4 dans le muscle squelettique, le foie et le tissu adipeux (5). Ensuite, on les mettait au sport. On observait alors que l'effet néfaste sur la santé des rats pouvait être fortement réduit par une seule séance d'activité physique (2 blocs de 3 heures séparés par 45 minutes de repos) ou par un programme d'entraînement de huit semaines à raison de cinq séances par semaine. Bref, l'exercice physique diminue l'inflammation induite par le récepteur Toll-like 4 en jouant à la fois sur l'expression du récepteur et sur la concentration sanguine des molécules pouvant se lier à ce récepteur. «Chaque fois que j'arrête de faire du sport, je tombe malade!» Cette phrase abandonne ici une partie de son mystère et, la prochaine fois que vous vous sentirez sujet à des épisodes inflammatoires intempestifs, vous saurez quoi faire: chausser vos baskets!

**Louise Deldicque (KU Leuven)
et Marc Francaux
(Université catholique de Louvain)**

RÉFÉRENCES

- (1) Romeo J, Wärmberg J, Pozo T, Marcos A. Role of physical activity on immune function: physical activity, immunity and infection. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69:390-99.
- (2) Flynn MG and McFarlin BK. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? *Exerc Sport Sci Rev*. 2006;34(4):176-181.
- (3) Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*. 2014;35(6):262-269.
- (4) Francaux M. Toll-like receptor signalling induced by endurance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34(3):454-8.
- (5) Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, Guadagnini D, Carnevali JB, Saad MJ. Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes*. 2011;60:784-796.

NI TROP, NI TROP PEU

L'organisme est doté de tout un arsenal pour se débarrasser des microbes et même pour tuer dans l'œuf les tumeurs cancéreuses. Les récepteurs Toll-like sont en première ligne. Une fois activés, ces récepteurs induisent une réponse inflammatoire en produisant des cytokines telles que les interleukines 1, 6 et 8 ainsi que le facteur de nécrose tumorale. Evidemment, ces réactions violentes doivent être dosées avec soin. Car si la libération soudaine de cytokines en cas de danger permet de combattre une infection aiguë, le fait de conserver des niveaux élevés de production de façon chronique entraîne un effet inverse et «use» l'organisme. C'est ce que l'on observe chez les patients diabétiques. La production légèrement accrue du facteur de nécrose tumorale contribue à la résistance à l'insuline et tous les désagréments qui s'ensuivent. Là encore, le sport constitue le meilleur outil pour garder la balance à l'équilibre. Ni trop, ni trop peu!